

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/100981 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 38/46**, 38/48, 31/122, 31/198, 31/715, 31/716, 31/717, 31/718, 31/721, 31/722, 31/732, 31/733, 31/07, 31/355, 31/375

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/005213

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Mai 2004 (14.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 21 725.8 14. Mai 2003 (14.05.2003) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MUCOS PHARMA GMBH & CO. [DE/DE]; Malvenweg 2, 82538 Geretsried (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MILLER, Winfried [DE/DE]; Immenstädter Strasse 77 A, 87435 Kempten (DE).

(74) Anwalt: BEETZ & PARTNER; Steinsdorfstrasse 10, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ONE OR SEVERAL ENZYME-CONTAINING COMPOUNDS, DIETETIC FOOD PRODUCTS AND DRUGS PRODUCED FROM SAID COMPOUNDS AND THE USE THEREFOR FOR MEDICAL PURPOSES

(54) Bezeichnung: ENZYMHALTIGE ZUSAMMENSETZUNGEN, DARAUS HERGESTELLTE DIÄTETISCHE LEBENSMITTEL UND ARZNEIMITTEL UND IHRE VERWENDUNG FÜR MEDIZINISCHE ZWECKE

(57) Abstract: The invention relates to one or several enzyme-containing compounds, i.e. to one or several hydrolyses and to one or several antioxidants which are selected from ubiquinones, carotinoids and antioxidative vitamins. The inventive compounds are used in the form of components for producing food products or drugs which are used, inter alia as dietetic food supplements, in particular for a supplementary dietetic regime and for treating immune system disorders.

(57) Zusammenfassung: Die enzymhaltigen Zusammensetzungen enthalten eine oder mehrere Hydrolasen und ein oder mehrere Antioxidantien, die unter antioxidativ wirkenden Vitaminen, Carotinoiden, selenhaltigen Substanzen, Ubichininen ausgewählt werden. Die Zusammensetzungen sind Bestandteil von Lebensmitteln oder Arzneimittel, die unter anderem Verwendung finden zur diätetischen Nahrungsergänzung, insbesondere für die ergänzende bilanzierte Diät, und zur Behandlung von Dysregulationen des Immunsystems.

**WO 2004/100981 A1**

**"Enzymhaltige Zusammensetzungen,  
daraus hergestellte diätetische Lebensmittel und Arzneimittel und  
ihre Verwendung für medizinische Zwecke"**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der enzymhaltigen Zu-  
sammensetzungen sowie der Lebensmittel, insbesondere diätetische  
Nahrungsergänzungsmittel, die unter anderem als ergänzende bilan-  
zierte Diät verwendet werden, und der Arzneimittel, die diese enzym-  
haltigen Zusammensetzungen enthalten oder aus diesen enzymhalti-  
10 gen Zusammensetzungen bestehen. Sie betrifft genauer enzymhaltige  
Zusammensetzungen, Lebensmittel und Arzneimittel, die Hydrolasen  
und weitere medizinisch wirksame Bestandteile enthalten, und ihre  
Verwendung u.a. bei allen Erkrankungen, die sich aus einer Dysregu-  
lation des Immunsystems, sowohl durch innere als auch äußere Ein-  
15 flüsse, ergeben.

Im Sinn der vorliegenden Erfindung wird unter bilanzierter und ergän-  
zender bilanzierter Diät ein Lebensmittel verstanden, das von Patien-  
ten unter ärztlicher Aufsicht aus bestimmten medizinischen Zwecken  
20 zur Behandlung von Erkrankungen genommen wird.

Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel, die in Form von Tablet-  
ten, Kapseln oder als Pulver angeboten werden. Sie dienen dazu, die  
Nahrung mit bestimmten Substanzen, wie zum Beispiel Vitaminen,  
25 Mineralstoffen, Spurenelementen und Ballaststoffen zu ergänzen. Für  
diesen Zweck sind diese Substanzen in der Regel in einer erhöhten  
Konzentration enthalten. Unter diätetischen Nahrungsergänzungsmit-  
teln sind Produkte zu verstehen, die selbst nur einen geringen durch-  
schnittlichen Brennwert und Nährwert haben und daher auch im  
30 Rahmen von Diäten eingenommen werden können.

Nahrungsergänzungsmittel unterstützen gesunde Menschen bei der  
Verbesserung ihrer Ernährung, die beispielsweise wegen ihres Lebens-  
rhythmus nicht die Möglichkeit haben oder die Zeit finden, tagtäglich

alle benötigten Nährstoffe in genügendem Ausmaß mit normaler Nahrung sich zu nehmen.

Mit Nahrungsergänzungsmitteln können aber auch Mangelzustände  
5 ausgeglichen werden, die durch eine Erkrankung oder die Behandlung einer Erkrankung hervorgerufen werden. Durch den gezielten Ausgleich eines Mangels an essentiellen Mikronährstoffen und/oder protektiv wirksamen Nahrungsbestandteilen mit (z.B. diätetischen) Nahrungsergänzungsmitteln, der bei verschiedenen Erkrankungen häufig  
10 mit normaler Nahrung nicht mehr möglich ist, können das Therapieergebnis und die Lebensqualität des Patienten verbessert werden. Nahrungsergänzungsmittel vermögen also allgemein den Gesundheitszustand der Anwender zu verbessern und bei erkrankten Menschen insbesondere den Krankheitsverlauf und den Behandlungserfolg positiv  
15 zu beeinflussen.

Nahrungsergänzungsmittel stellen im allgemeinen keine Arzneimittel dar. Sie können aber in Abhängigkeit vom Anwendungsgebiet, den gewählten Inhaltsstoffen und deren Dosierung auch Arzneimittel sein.

20 Die Erfindung betrifft spezielle Zusammensetzungen, die für die Nahrungsergänzung vorgesehenen wirksamen Bestandteile enthalten, und die daraus erhältlichen Lebensmittel und Arzneimittel, die zusätzlich Hilfsstoffe, beispielsweise für die galenische Formulierung, enthalten können. Mit diesen Zusammensetzungen, Lebensmitteln oder Arzneimitteln wird die Versorgung gesunder und erkrankter Menschen mit essentiellen Nährstoffen verbessert, während im Fall von erkrankten Menschen zusätzlich der Erfolg einer therapeutischen Behandlung gesteigert wird.

30 Enzymhaltige Präparate sind im Stand der Technik bekannt. WOBE-Mugos® enthält Trypsin, Chymotrypsin, Papain und Thymusextrakt. Es wird unter anderem bei der unterstützenden Langzeitbehandlung bei bösartigen Tumoren verwendet. Wobenzym® enthält ein Gemisch

aus tierischen Enzymen von Pankreas und pflanzlichen Enzymen aus *Ananas comosus* und *Caica papaya* sowie Rutosid. Es findet Verwendung bei der unterstützenden Behandlung von Entzündungen und Gefäßerkrankungen.

5

Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Zusammensetzungen, Lebensmittel und Arzneimittel mit veränderter chemischer Zusammensetzung anzugeben, die eine verbesserte Wirksamkeit als gesundheitsfördernde Lebensmittel, beispielsweise in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, und als Arzneimittel auf medizinischem Gebiet haben und für neue Verwendungen bzw. Indikationen brauchbar sind.

10 Nach einem ersten Aspekt betrifft die Erfindung Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Hydrolasen und ein oder mehrere Antioxidantien, die unter antioxidativ wirkenden Vitaminen, Carotinoiden, selenhaltigen Substanzen, Ubichinonen ausgewählt sind, enthalten.

15 Hydrolasen sind Enzyme, die Ester-, Ether-, Peptid-, Glykosidbindungen etc. hydrolytisch spalten. Hierzu gehören die Esterasen, Phosphatasen, Glykosidasen und die Proteasen, die erfindungsgemäß verwendet werden können. Neben den natürlich vorkommenden und aus Naturprodukten gewonnenen Hydrolasen können auch Hydrolasen verwendet werden, die künstlich, z.B. gentechnisch, erzeugt werden. Die industrielle Gewinnung von Hydrolasen kann aus Pflanzen, tierischen Organen, Bakterien (Proteasen z.B. aus *Brevibacterium linens*) und Pilzen erfolgen. Die gentechnische Gewinnung erfolgt mittels Bakterien oder anderer Mikroorganismen. Die Hydrolasen können einzeln oder in einer Kombination aus mehreren Hydrolasen verwendet werden. Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Hydrolasen werden weiter unten angegeben.

20 Antioxidantien verhindern oder verzögern bereits in geringer Konzentration die oxidative Zerstörung von Wirkstoffen. Im menschlichen Kör-

per schützen sie vor Zellschädigungen und haben anticarcinogene Wirkung. Die Antioxidantien können einzeln oder in einer Kombination aus mehreren Antioxidantien verwendet werden. Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Antioxidantien aus den Klassen der antioxidiativ wirkenden Vitamine, Carotinoide, selenhaltigen Substanzen, Ubichinone werden weiter unten angegeben.

Durch die Kombination einer oder mehrerer Hydrolasen mit einem oder mehreren Antioxidantien werden Zusammensetzungen erhalten;

10 die eine über die Wirkung der Einzelsubstanzen hinausgehende erhöhte gesundheitsfördernde Wirkung sowohl auf gesunde als auch auf erkrankte Menschen haben, insbesondere auf Menschen, die an einer Dysregulation des Immunsystems leiden. Hierunter sind unter anderem eine chronische oder akute Immunschwäche, eine Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehrkräfte, entzündlich-rheumatische Erkrankungen und alle sonstigen entzündlichen, immunologischen und Tumorerkrankungen zu verstehen. Für die Behandlung kann die Zusammensetzung in Form eines diätetischen Lebensmittels für die ergänzende bilanzierte Diät eingesetzt werden. Durch die verbesserte Ernährung wird die Gesundheit erkrankter Menschen gestärkt. Bei den erkrankten Menschen kann es sich um Rheumapatienten oder immungeschwächte Menschen und insbesondere um Tumorpatienten handeln, die sich einer Therapie unterziehen, die der Bekämpfung des Tumors dient. Bei dieser Therapie kann es sich um einen operativen Eingriff, eine Chemotherapie und/oder eine Strahlentherapie handeln, in deren Verlauf die Patienten einen erhöhten Bedarf an essentiellen Mikronährstoffen und protektiv wirkenden Nahrungsbestandteilen haben.

20 Unter essentiellen Mikronährstoffen werden hier die erfindungsgemäß verwendeten Antioxidantien, wie Vitamine, Carotinoide, selenhaltige Substanzen, Ubichinone, verstanden, soweit sie über entsprechende antioxidative Wirkungen verfügen. Unter protektiv wirkenden Nahrungsbestandteilen sind u.a. die erfindungsgemäß verwendeten Hydro-

lasen, wie pflanzliche und tierische Proteasen, zu verstehen. Der erhöhte Bedarf an diesen Stoffen wird durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, Lebensmittel und Arzneimittel gedeckt.

5 Die obigen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können zusätzlich ein oder mehrere Polyphenole, ein oder mehrere Flavonoide und/oder eine oder mehrere flavonoidhaltige Substanzen enthalten.

10 Die oben aufgeführten erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können außerdem eine oder mehrere Aminosäuren und/oder ein oder mehrere Polysaccharide enthalten.

Nach einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Hydrolasen und eine oder mehrere Aminosäuren enthalten. Auch diese Zusammensetzungen weisen vorteilhafte 15 immunmodulatorische Eigenschaften auf.

Nach einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Hydrolasen und ein oder mehrere Polysaccharide enthalten, die ebenso wie die Zusammensetzungen aus Hydrolasen und Aminosäuren unter anderem zur Verbesserung des Gesundheitszustands, insbesondere der Verbesserung des Immunstatus, in Form von Lebensmitteln oder Arzneimitteln verabreicht werden können. In beiden Fällen wurde überraschend festgestellt, dass diese vorteilhaften Eigenschaften auch ohne die Gegenwart von Antioxidantien 25 erzielt werden können.

Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Gegenstand werden Zusammensetzungen bereitgestellt, die Hydrolasen in Kombination mit Aminosäuren und Polysacchariden enthalten.

Nach einem vierten Aspekt betrifft die Erfindung auch die Zusammensetzungen, die ausschließlich Hydrolasen als wirksame Bestandteile

enthalten und gegebenenfalls mit pharmazeutisch akzeptablen oder in Lebensmitteln zugelassenen Hilfsstoffen kombiniert sind.

Gegenstand der Erfindung sind demnach die Zusammensetzungen (I)

5 bis (X), die die folgenden wirksamen Bestandteile enthalten oder dar-  
aus bestehen:

(I) Hydrolasen + Antioxidantien, nämlich Vitamine und/oder Caro-  
tinoide und/oder selenhaltige Substanzen und/oder Ubichinone;

10 (II) Zusammensetzung (I) + Polyphenole und/oder Flavonoide  
und/oder flavonoidhaltige Substanzen;

(III) Zusammensetzung (I) oder (II) + Aminosäuren und/oder Polysac-  
charide;

(IV) Hydrolasen + Aminosäuren;

15 (V) Hydrolasen + Polysaccharide;

(VI) Zusammensetzung (IV) + Polysaccharide;

(VII) Zusammensetzung (IV) + Polyphenole und/oder Flavonoide  
und/oder flavonoidhaltige Substanzen;

20 (VIII) Zusammensetzung (V) + Polyphenole und/oder Flavonoide  
und/oder flavonoidhaltige Substanzen;

(IX) Zusammensetzung (VI) + Polyphenole und/oder Flavonoide  
und/oder flavonoidhaltige Substanzen,

(X) Hydrolasen,

25 wobei die obige Angaben, wie z.B. „Aminosäuren“, als Angaben von  
Stoffklassen zu verstehen sind, aus denen ein oder mehrere Vertreter  
in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten sein kön-  
nen. „Aminosäuren“ bedeutet demnach „eine oder mehrere Aminosäu-  
ren“, beispielsweise „L-Arginin“ oder „L-Arginin + L-Cystein“ etc., und  
30 gleiches gilt für alle anderen angegebenen Stoffklassen.

Bei den Hydrolasen handelt es sich vorzugsweise um pflanzliche Pro-  
teasen und/oder tierische Proteasen, die aus natürlichen Produkten

gewonnen werden, die Naturprodukte selbst darstellen oder synthetisch oder gentechnisch erzeugt werden.

Die pflanzlichen Proteasen bestehen vorzugsweise aus reinem Bromelain, Ananaseextrakten, reinem Papain und Papaya-Extrakten. Sie werden einzeln oder in Kombination verwendet. Bromelain besteht aus mehreren proteolytisch wirkenden Enzymen, genauer Endopeptidasen, die sowohl in reifer als auch unreifer Ananas (*Ananas comosus*) vor-

kommen und aus den Stielen der Fruchtstände gewonnen werden.

Bromelain hat u.a. eine entzündungshemmende Wirkung. Papain ist

eine Proteinase, die aus dem Milchsaft unreifer Papaya-Früchte ge-

wonnen wird. Papain und Bromelain können besonders bevorzugt in

Kombination verwendet werden. Die Enzyme können in reiner Form

oder in Form von Pflanzenextrakten, soweit diese die pflanzlichen Pro-

teasen enthalten, u.a. in Form von Ananaseextrakten und Papayaex-

trakten, verwendet werden. Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung

von Ficin, das aus Feigen gewonnen wird, oder von Feigenextrakten,

bei dem es sich wie bei Papain und Bromelain um eine Cystein-Protei-

nase handelt.

20

Die erfindungsgemäß verwendeten tierischen Proteinasen bestehen

vorzugsweise aus Trypsin und/oder Chymotrypsin und/oder Pepsin

(Peptidyl-peptidhydrolase). Trypsin wird beispielsweise aus dem sau-

ren Pankreasssaft von Schweinen durch fraktionierte Fällung im wäss-

25 rigen Milieu sowie durch Aktivierung des Trypsinogens im leicht alkali-

schen pH-Bereich gewonnen. Dabei entsteht ein Gemisch aus  $\alpha$ -,  $\beta$ -

und  $\gamma$ -Trypsin, welches Peptid-, Amid- und Esterbindungen hydrolysi-

ren kann, wenn die basischen Aminosäuren Arginin und Lysin an die-

sen Bindungen beteiligt sind. Chymotrypsin wird aus dem sauren

30

Pankreasssaft von Rindern durch Extraktion in wässrigem Milieu und

anschließende fraktionierte Fällung hergestellt. In leicht alkalischem

Milieu wird Chymotrypsin in die aktive Form übergeführt. Durch wei-

tere technische Aufbereitungsschritte (Ultrafiltration, chromatographi-

sche Aufreinigung) wird Chymotrypsin in kristalliner Form gewonnen

und kann so verwendet werden. Das gewonnene Gemisch aus Chymotrypsin A und B hydrolysiert Peptid-, Amid- und Esterbindungen, wenn die aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan sowie Leucin, Methionin und Glutaminsäure an diesen Bindungen beteiligt sind. Pepsin spaltet als proteolytisches Enzym auch zirkulierende Immunglobuline vom Typ IgG, so dass das IgG-Molekül in ein Fc- und in ein bivalentes F(ab)2-Fragment zerfällt.

Bromelain hat eine starke antiödematóse Wirkung und kann dadurch 10 Schwellungen schneller beseitigen als andere Proteasen. Trypsin ist ebenfalls antiödematós wirksam. Trypsin und Chymotrypsin haben einen großen Einfluss auf die Blutgerinnung und damit auf die Fließeigenschaften des Blutes. Mit der Kombination aus Papain und Trypsin kann eine besonders starke C1Q-Bindungsreduktion (Komplementbereich des Immunsystems) erreicht werden. Die beiden Proteasen verändern diesen Bindungsbereich so, dass keine Bindung erfolgen kann. 15 Endzündungsreaktionen werden dadurch gehemmt.

Bromelain und Papain sind potente Spalter von Immunkomplexverbindungen, die als Marker für ein dysreguliertes Immunsystem gelten. 20 Vor allem bei Autoimmunerkrankungen und bei onkologischen Erkrankungen (Krebs) werden immer wieder hohe Immunkomplexkonzentrationen gemessen. Deren Beseitigung ist die Voraussetzung für eine ungestörte Aktivität der Makrophagen.

25 Alle Proteasen wirken auf die Expression von so genannten Zelloberflächen-Adhäsionsmolekülen. Über diese Adhäsionsmoleküle findet u. a. die Kommunikation zwischen Zellen statt. Die Modulation der Adhäsionsmoleküle wird durch die Kombination von Proteasen deutlich verbessert.

30 Die Gabe von Enzymeinzelpräparaten (z.B. Bromelain, allein) hat bei weitem nicht den therapeutischen Erfolg wie die Gabe von Enzymkombinationen. Bei der Kombination von Bromelain mit Trypsin konnte ei-

ne überadditive Wirkung bezüglich der Reduktion des Entzündungsschehens festgestellt werden. Dies zeigt sich in einer deutlich kürzeren Heilungsphase bei Verwendung von Enzymkombinationen als es bei Monoenzympräparaten der Fall ist.

5

Durch die Kombination von pflanzlichen mit tierischen Proteasen werden ruhende Monozyten und NK-Zellen aktiviert, wodurch das Immunsystem stimuliert wird. Andererseits werden durch die erfundungsgemäßen Enzymkombinationen überstimulierte, überaktivierte

10 Immunzellen herunterreguliert.

Diese Wirkungen sind besonders ausgeprägt, wenn die Proteasen mit Antioxidantien, insbesondere selenhaltigen Substanzen und vor allem Natriumselenit, flavonoidhaltigen Substanzen etc., Aminosäuren und 15 gegebenenfalls Polysacchariden kombiniert werden.

Beispiele für erfundungsgemäß bevorzugte Zusammensetzungen (X) sind Zusammensetzungen, die aus Bromelain und/oder Papain 20 und/oder Trypsin und/oder Chymotrypsin bestehen, ohne sonstige Wirkstoffe, ggf. in Kombination mit pharmazeutisch akzeptablen oder in Lebensmitteln zugelassenen Hilfsstoffen, wie Bromelain + Papain + Trypsin + Chymotrypsin.

25 Beispiele für sonstige erfundungsgemäß verwendbare Hydrolasen sind:  $\alpha$ -Amylase,  $\beta$ -Amylase,  $\alpha$ -D-Galactosidase, Glucoamylase, Lipasen, Proteinasen, Tannasen, Invertase, Lysozym, Pullulanase, Thioglucosidase, Lactase, Pektinolasen,  $\alpha$ -L-Rhamnosidase, die einzeln oder in Form von Gemischen; auch mit den obigen pflanzlichen und tierischen 30 Proteasen, eingesetzt werden können.

Die Hydrolasen können über einen weiten Konzentrationsbereich eingesetzt werden. Die Untergrenze entspricht der Konzentration, unterhalb derer sich der gewünschte gesundheitliche bzw. therapeutische

Effekt nicht mehr einstellt. Die Obergrenze kann als die Konzentration definiert werden, ab dem sich keine Steigerung der Wirksamkeit mehr ergibt und somit nur die Gestehungskosten des Produkts steigen.

- 5 Die Hydrolasen, wie Bromelain und Papain, werden vorzugsweise in einer Gesamtkonzentration von 20 bis 60 Gew.-%, noch besser 30 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an wirksamen Bestandteilen in der Zusammensetzung, verwendet. Wenn die Zusammensetzung zwei oder mehr als zwei Hydrolasen enthält, werden diese vorteilhaft in
- 10 ähnlich großen Mengen verwendet, z.B. 25 Gew.-% (oder 15 Gew.-%) Papain und 25 Gew.-% (oder 15 Gew.-%) Bromelain. Es ist aber auch möglich, daß die Hydrolasen in unterschiedlichen Konzentrationen verwendet werden, wie 15 Gew.-% tierische Protease(n) und 35 Gew.-% pflanzliche Protease(n) und umgekehrt, oder 15 Gew.-% einer ersten
- 15 pflanzlichen Protease, wie Bromelain, und 35 Gew.-% einer zweiten pflanzlichen Protease, wie Papain, oder umgekehrt.

Nach einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform bestehen die Antioxidantien aus Vitaminen, die unter Vitamin A, C und E und den in Lebensmitteln und Arzneimitteln verwendbaren Estern von Vitamin A und E ausgewählt sind. Beispiele für derartige Ester sind die Acetate, die Aspartate und die Tarrate.

Unterstützend können Vitamin K, Vitamin B1 (Thiamin), B2 (Riboflavin), B6 (Pyridoxin), B12 (Cyano-Cobalamin), Niacin, Panthotensäure, Biotin, Folsäure, Myo-Inositol verwendet werden, die selbst aber nicht antioxidativ wirken. Die Vitamine aus der B-Gruppe haben durchweg Coenzymfunktion, so dass ihre orale Gabe, insbesondere in Kombination mit Aminosäuren und/oder Polysacchariden, physiologisch vorteilhaft ist.

Die Vitamine werden in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung einzeln oder im Gemisch verwendet. Ihr Gesamtkonzentration liegt beispielsweise im Bereich von 30 bis 60 Gew.-%, noch besser 40 bis 50

Gew.-%, bezogen auf die wirksamen Bestandteile der Zusammensetzung, sofern keine anderen Antioxidantien verwendet werden. Wenn andere Antioxidantien enthalten sind, können die antioxidativ wirkenden Vitamine in geringerer Konzentration eingesetzt werden.

5

Antioxidative Wirkung zeigen auch die Carotinoide, bei denen es sich um sekundäre Pflanzenstoffe handelt, wie Lycopin, ein gelbroter Pflanzenfarbstoff mit Polyen-Struktur, der in Hagebutte, Tomaten und anderen Früchten vorkommt. Lycopin ist ein mehrfach ungesättigtes Polyylen und hat sich als sehr wirksamer natürlicher Radikalfänger erwiesen. Es kann daher besonders vorteilhaft in Kombination mit den oben erwähnten antioxidativen Vitaminen eingesetzt werden. Durch die Kombination mit Lycopin wird eine überraschend gesteigerte Wirksamkeit bei der Rheumatherapie und der begleitenden Behandlung im Rahmen einer Krebstherapie erzielt. Der Mengenanteil des Carotinoids, wie Lycopin, als Bestandteil der Gesamtmenge an Antioxidantien liegt beispielsweise bei 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der wirksamen Bestandteile, noch besser bei 9 bis 16 Gew.-%.

20

Weitere Carotinoide, die wie Lycopin in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Antioxidantien eingesetzt werden können, sind  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Carotin, Neurosporin, Phytofluen, Phytoen aus der Gruppe der Carotine und Xanthophyll, Violaxanthin, Crocetin, Astaxanthin, Capsanthin aus der Gruppe der Xanthophylle.

25

Außerdem können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ein oder mehrere Flavonoide enthalten, die in Form von reinen Flavonoiden oder in Form von Naturprodukten, die Flavonoide enthalten, eingebracht werden. Flavonoide gehören zur Klasse der Polyphenole oder Pflanzenphenole (PHP = Polyhydroxyphenole).

Die Flavonoide können erfindungsgemäß unter Flavonen, Flavonolen, Flavanolen, Isoflavanolen ausgewählt werden. Hierzu gehören neben Quercetin, Quercetinglykosiden, wie Rutin, die Flavanone Eriodictyol,

Hesperetin, Liquiritigenin, Naringenin, Pinocembrin, das Flavanolol Taxifolin, die Flavone Apigenin, Chrysin, Diosmetin, Eupatorin, Luteolin, Scutellarein, Scutellareintetramethylether, Sinensetin und die Flavonole Axillarin, Chrysoplenetin, Chrysoplenol, Eupaletin, Eupatoletin, 5 Fisetin, Galangin, Gossypetin, Isorhamnetin, Jaceidin, Kämpferol, Myricetin, Patuletin, Quercetagenin, Rhamnetin, Robinetin, Spinacitin.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Flavonoide sind: Quercetin, Hesperetin, Pinocembrin, Taxifolin, Chrysin, Luteolin, Kämpferol, 10 Rhamnetin.

Als flavonoidhaltige Substanz(en) kommen Zwiebelpulver, Buchweizen-Extrakte, Traubenkernflavonoide und Zitrusflavonoide in Betracht. Die Traubenkern- und Zitrusflavonoide enthalten oligomere Procyanidine 15 (OPC), die zur Gruppe der Flavonole gehören. Standardisiertes OPC enthält mindestens 50 % oder mehr Pinienrinden-OPC (*Pinus maritima*) und Traubenkern-OPC (*Vitis vinifera*). Traubenkern-OPC enthält z.B. bis zu 20 % Catechin, Epicatechin und Epigallocatechin, Pinien-OPC bis zu 10 % Catechin und bis zu 10 % Taxifolin. Diese oligomeren 20 Procyanidine können ebenfalls wegen ihrer antioxidativen Wirkung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden.

Besonders bevorzugt sind Quercetin und die Glykoside von Quercetin, wie z.B. Rutin (Rutosid). Rutosid wird üblicherweise als Venenmittel 25 verwendet, zeigt aber, wie auch die anderen Flavonoide, auch überraschend gute Eigenschaften bei den erfindungsgemäßen Therapien, d.h. der Verwendung als bilanzierter Mikronährstoff in diätetischen Lebensmitteln zur Stärkung des Immunsystems, zur Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung von entzündlich-rheumatischen 30 Erkrankungen und zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen.

Die Flavonoide und die flavonoidhaltigen Naturprodukte können einzeln oder als Gemisch aus zwei oder mehreren dieser Substanzen ver-

wendet werden. Sie werden vorteilhaft in einer Konzentration von 10 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an wirksamen Bestandteilen, verwendet. Größere und kleinere Konzentrationen sind aber ebenso denkbar. Bei Verwendung von Traubenkernflavonoiden und Pinienrinde kann die Tagesdosis vorteilhaft 150 mg betragen.

Sehr gute Ergebnisse werden bei der begleitenden Behandlung von Krebs und Rheuma, aber auch der Stärkung der körpereigenen Immunabwehr erzielt werden, wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zusätzlich eine oder mehrere antioxidativ wirkende selenhaltige Substanzen, wie Selenhefe und/oder Alkalimetallselenite, wie Natriumselenit, Erdalkalimetallselenite, wie Magnesiumselenit, Ammoniumselenit, die entsprechenden Selenate oder Selenaminosäuren (Se-methionin, Se-Cystin) enthalten. Selen ist ein essentielles Spurenelement. Natürlich vorkommend ist es ein Bestandteil der Glutathionperoxidase, der Thioredoxin-Reduktase und der Thyroxin-5-Deiodase. Selen wirkt als intrazelluläres Antioxidans. Es wirkt als Radikalfänger Zellschädigungen durch Radikalbildner oder Lipidhydroperoxide entgegen. Selen moduliert z.B. die Funktion der Lymphozyten und kann die Aktivität der natürlichen Killerzellen steigern. Selen hat einen Einfluß auf den DNA-Reparaturmechanismus und kann bei der Auslösung der Apoptose beteiligt sein. In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen führt es zu einer synergistischen Steigerung der immunmodulatorischen Eigenschaften der Zusammensetzungen. Selen in seinen obigen Verbindungen ist erfindungsgemäß als essentielles Spurenelement mit antioxidativer Wirkung ein idealer Kombinationspartner mit den Antioxidantien Vitamin E und Vitamin C.

Natriumselenit ist besonders bevorzugt. Natriumselenit (ebenso andere Alkalimetall- und Erdalkalimetallselenite) wird nach der Verabreichung, insbesondere oralen Verabreichung, einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aufgrund seiner chemischen Struktur sehr gut resorbiert, und es entfaltet in den Zielzellen unmittelbar die gewünschte katalytische Aktivität. Natriumselenit verfügt demnach über eine be-

sonders gute Bioverfügbarkeit und über eine besonders hohe biologische Aktivität. Dies ist beispielsweise vorteilhaft, wenn eine Natriumselenit-haltige erfindungsgemäße Zusammensetzung verwendet wird, um die gesunden Körperzellen eines Krebspatienten bei der Durchführung einer Chemotherapie oder Strahlentherapie ohne zeitliche Verzögerung und hochwirksam vor den zellschädigenden Auswirkungen der Chemotherapie/Strahlentherapie zu schützen. Die schnelle Bioverfügbarkeit und die hohe biologische Aktivität von Natriumselenit gewährleisten, dass die Einnahme der erfindungsgemäßen Zusammensetzung am 5 Tag der Krebstherapie zuverlässig in kurzer Zeit zu dem gewünschten Zellschutz führt. Das in Selenhefe enthaltene Selenmethionin muss dagegen erst in den anorganischen Precursor umgewandelt werden, bevor es im verfügbaren Selen-Pool aktiv werden kann. Die oben erwähnten Wirkungen treten also bei Selenhefe zeitlich verzögert ein. 10 Außerdem besteht bei der langfristigen Gabe von Natriumselenit keine Gefahr einer Akkumulation von Selen in einer inaktiven und gegebenenfalls sogar gesundheitsschädlichen Form. 15

Nach der oralen Gabe von Natriumselenit kann bei Probanden eine 20 signifikante Reduktion von Interleukin 4 (IL-4) und eine signifikante Erhöhung des Cytokins IFN- $\gamma$  im Serum gemessen werden. Des weiteren können nach oraler Gabe von Natriumselenit deutliche Veränderungen des Immunstatus festgestellt werden: Die CD8+-T-Zellen nehmen signifikant ab. Die bei chronischen Erkrankungen immer anzu- 25 treffende Störung der Immunbalance kann durch Natriumselenit in Richtung Immunhomöostase moduliert werden. Es kommt zu einem nachweisbaren Gleichgewicht zwischen T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1), T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2), cytotoxischen T-Zellen und CD8+-cytotoxischen T-Zellen.

30 Hydrolasen, genauer Proteasen, insbesondere Kombinationen von Pro- tasen, wie Bromelain + Papain oder Bromelain + Papain + Trypsin und/oder Chymotrypsin, verbessern durch ihre immunmodulatorische Wirkung die immunmodulatorischen Eigenschaften von Natriumsele-

nit. Die einseitige Hochstimulation des Immunsystems mit einem daraus resultierenden Ungleichgewicht der verschiedenen Immunsystemparameter kann durch die gleichzeitige Gabe von Natriumselenit zusammen mit Proteasen verhindert werden. Dieser positive synergistische Effekt kann bei allen chronischen Erkrankungen und Tumorerkrankungen ausgenutzt werden.

Die Selenite können in einer Konzentration von 0,001 bis 0,3 Gew.-% enthalten sein, besser 0,01 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an wirksamen Bestandteilen. Als besonders gut hat sich eine Tagestherapiedosis von 50 bis 300 µg erwiesen.

Eine weitere Stoffgruppe, die erfindungsgemäß in Kombination mit den Hydrolasen oder als bevorzugter Zusatz in den übrigen erfindungsgemäß Zusammensetzungen verwendet wird, stellt die Gruppe der Aminosäuren dar. Glycin, L-Alanin, L-Serin, L-Threonin, L-Valin, L-Leucin, L-Isoleucin, L-Asparaginsäure, L-Asparagin, L-Glutaminsäure, L-Glutamin, L-Arginin, L-Lysin, L-Hydroxylysin, L-Ornithin, L-Citruillin, L-Cystein, L-Cystin, L-Methionin, L-Tyrosin, L-Phenylalanin, L-Tryptophan, L-Histidin, L-Prolin, L-Hdroxyprolin können einzeln oder in Kombination verwendet werden, ebenso deren pharmazeutisch und für Lebensmittel akzeptablen Ester und Salze, soweit sie Ester und Salze bilden.

Glycin, L-Arginin, L-Glutamin und L-Methionin haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen. Am bevorzugtesten ist L-Arginin.

Aminosäuren haben ebenfalls eine Rolle in der Modulation des Immunsystems. Sie beeinflussen die Signalübertragung (Signaltransduktion) des Immunsystems über den Weg der Zelloberflächen- und Zytokinmodulation sowie der Beeinflussung des Redoxpotentials des Systems. Arginin ist bei der Synthese der Polyamine beteiligt. Diese wiederum sind maßgeblich an der Zellteilung, der DNA-Synthese und der Zellzyklusregulation beteiligt. Über diesen Mechanismus hat Arginin

auch einen Effekt auf die Proliferation von Lymphozyten, die zytolytische Kapazität von Makrophagen und NK-Zellen und auf den Zytokinhushalt (IL1). Arginin ist der wichtigste endogene Ausgangsmetabolit für das Stickstoffmonoxid (NO) und hat darüber auch einen starken

5 Einfluss auf die hämodynamische Situation. Bei akuten und chronischen Erkrankungen, auch Krebserkrankungen, kommt es zu einer Überexpression des Cytokins TGF- $\beta$ . Die Aminosäure Arginin senkt am Ort der Entzündung lokal die Überexpression des Cytokins TGF- $\beta$ . Dieser Effekt wird ebenfalls durch die erfindungsgemäße Kombination

10 mit Proteasen sichergestellt.

Die Konzentration der Aminosäuren liegt vorteilhaft im Bereich von 5 bis 15 Gew.-%, noch besser 7 bis 12 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an wirksamen Bestandteilen.

15 Aufgrund ihrer guten immunmodulatorischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weiterhin aus Hydrolasen und Polysacchariden bestehen oder bevorzugt derartige Polysaccharide in Kombination mit Antioxidantien enthalten, die unter Amylose, Pustulan, Dextran, Amylopektin, Cellulose, Arabanen, Arabinogalactan, Fructanen, Glucanen, wie  $\beta$ -Glucan, Mannanen, Glykogen, Chitin, Pektinen, Johannisbrotkernmehl, Tamarindenkernmehl, Guar einzeln oder im Gemisch ausgewählt werden, wobei  $\beta$ -Glucan besonders vorteilhafte Eigenschaften hat.

25 Sie werden vorzugsweise in einer Konzentration im Bereich von 5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an wirksamen Bestandteilen, verwendet.

30  $\beta$ -Glucan stimuliert die Makrophagenaktivität und führt zu einer Erhöhung der Zahl der NK-Zellen und der T-Lymphozyten. Als immunmodulierende Substanz stellt es somit einen optimalen Kombinationspartner für Proteasen dar, insbesondere in den oben angegebenen Zusammensetzungen (III), (V), (VI), (VIII) und (IX).

Zur Verbesserung der Funktion der Zellen, die dem Immunsystem zugehörig sind, können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zusätzlich mit Mineralstoffen versetzt werden, wie Kalium, Calcium, Magnesium, Eisen, Zink, Mangan oder Germanium, jeweils in Form von anorganischen Salzen, Salzen organischer Säuren oder organischen Verbindungen, die diese Metalle in komplexierter Form enthalten. Zink- und Mangan-Verbindungen wirken als Coenzyme für die Proteasen und unterstützen so die biochemischen und physiologischen Zellvorgänge. Zink ist ein essentielles Spurenelement für den Eiweiß- und Nukleinsäurestoffwechsel. Es setzt Vitamin A in der Zelle in die Wirkform um. Zink zeigt einen deutlichen synergistischen Effekt mit Vitamin C. Germanium hat eine zentrale Rolle im Immunsystem, stimuliert die Interferonsynthese und ist wichtig bei allen immunologisch-getriggerten Erkrankungen. Germanium ist daher bei allen Tumorerkrankungen und rheumatischen Erkrankungen von Bedeutung.

Erfindungsgemäß sind die folgenden Wirkstoffe wegen ihres vorteilhaften Wirkungsspektrums aus medizinischer Sicht besonders bevorzugt:

aus der Stoffklasse der

- Hydrolasen: Bromelain, Papain, Trypsin, Chymotrypsin, einzeln oder als Kombination von zwei bis vier Hydrolasen,
- Vitamine: Vitamin A, E und C, einzeln oder als Gemisch dieser Vitamine,
- Carotinoide: Lycopin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Caroïn, Xantophyll, einzeln oder als Gemisch dieser Carotinoide,
- selenhaltigen Substanzen: Natriumselenit,
- Flavonoide (Polyphenole – PHP): Hesperetin, Naringenin, Pinocembrin, Taxifolin, Chrysin, Eupatorin, Luteolin, Chrysoplenetin,
- Chrysoplenol, Eupaletin, Galangin, Gossypetin, Kämperol, Quercetin, einzeln oder in Form eines Gemischs
- Aminosäuren: L-Arginin, L-Methionin, L-Glycin, L-Glutamin, einzeln oder in Kombination,

- Polysaccharide: Arabane, Fructane, Glucane, Mannane, Amylopektin, einzeln oder im Gemisch aus mehreren Polysacchariden
- Mineralstoffe/Spurenelemente: Kalium, Calcium, Magnesium, Eisen, Zink, Mangan oder Germanium, einzeln oder in Kombination.

5 Die Wirkung dieser Kombinationen aus Proteasen, Vitaminen, Aminosäuren und Spurenelementen auf das Immunsystem ist stärker als dies von den Einzelsubstanzen zu erwarten ist. Die Immunsystemhomöostase als Voraussetzung für ein ausbalanciertes Immunsystem kann 10 mit Hilfe der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nach Reaktionen des Immunsystems auf akute oder chronische Störfaktoren deutlich schneller wieder erreicht werden, wenn die Stellglieder des Immunsystems, die Cytokine und die Zelloberflächen-Adhäsionsmoleküle, von allen Seiten her moduliert und beeinflusst werden. Dies 15 gelingt effektiv in annehmbarer Zeit nur durch die obige Kombination verschiedener immunmodulierender Substanzen.

20 Im folgenden werden erfindungsgemäße Zusammensetzungen angegeben, die besonders vorteilhafte Eigenschaften haben. Sie haben hinsichtlich der wirksamen Bestandteile die folgende qualitative Zusammensetzung:

- Papain, Bromelain, Lycopin, Vitamin-E-acetat, Vitamin-A-acetat und Natriumselenit (vgl. Bsp. 1);
- Papain, Bromelain, Lycopin, Vitamin-E-acetat,  $\beta$ -Carotin, Traubenkernflavonoide und Natriumselenit (vgl. Bsp. 2);
- Papain, Bromelain,  $\beta$ -Carotin, Zitrus-Flavonoide, L-Arginin und  $\beta$ -Glucan (vgl. Bsp. 3).
- Papain, Bromelain, Vitamin-E-acetat, Rutin-haltiger Buchweizen-Extrakt, Quercetin-haltiges Zwiebelpulver und L-Arginin (vgl. Bsp. 30 4);

Diese erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können außerdem eine oder mehrere tierische Proteasen enthalten, z. B.: Trypsin oder Chy-

motrypsin oder Pepsin; Trypsin + Chymotrypsin; Trypsin + Chymotrypsin + Pepsin; Chymotrypsin + Pepsin; Trypsin + Pepsin.

Die Mengenangaben folgen in den Beispielen 1 bis 4, die die gleichen Zusammensetzungen betreffen. Die Mengen, in denen diese wirksamen Bestandteile in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten sind, sind, wie weiter oben bereits für die Hydrolasen erwähnt, nicht kritisch. Die Untergrenze liegt bei den Mengen, unter denen die gewünschte Wirkung nicht mehr festgestellt wird. Als Obergrenze ist für den jeweiligen wirksamen Bestandteil die Menge anzusehen, ab der keine Steigerung der Wirkung mehr beobachtet wird.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können durch einfaches Vermischen der wirksamen Bestandteile hergestellt werden und liegen dann in Form eines Pulvers vor. Sie können ausschließlich aus den angegebenen Wirkstoffen bestehen oder diese neben üblichen Hilfsstoffen enthalten. Für die Zubereitung bestimmter Darreichungsformen, wie Tabletten, Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug, Kapseln, Dragees, Brausetabletten, Suppositorien, Klysmen, werden sie aber mit üblichen galenischen Hilfsstoffen vermischt. Hierfür werden unter anderem verwendet: mikrokristalline Cellulose, Talkum, hochdisperse Siliciumdioxid, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Fischgelatine, Crosspovidon, Calciumsilicate, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Titanoxid. Die galenische Zubereitung der verschiedenen Darreichungsformen ist nicht kritisch und im Stand der Technik bekannt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Lebensmittel, insbesondere für die ergänzende bilanzierte Diät, zur Stärkung der Immunabwehr bzw. der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung von entzündlichen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen, zur Stärkung des Immunsystems vor, während und/oder nach einer tumorzerstörenden Behandlung oder zur Sen-

kung des Risikos von Tumorrezidiven und Zweitmalignomen, die eine der weiter oben beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthalten oder, wenn keine Zusatzstoffe verwendet werden, aus einer derartigen Zusammensetzung bestehen.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind außerdem Arzneimittel, die eine wie weiter oben beschriebene erfindungsgemäße Zusammensetzung enthalten oder daraus bestehen, zur Stärkung der Immunabwehr bzw. der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung von entzündlichen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen, zur Stärkung des Immunsystems vor, während und/oder nach einer tumorzerstörenden Behandlung oder zur Sen-  
10 kung des Risikos von Tumorrezidiven und Zweitmalignomen.

15 Gegenstand der Erfindung ist außerdem die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur diätetischen Behandlung, insbesondere für die ergänzende bilanzierte Diät, zur Stärkung der Immunabwehr bzw. der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung  
20 von entzündlichen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen, zur Stärkung des Immunsystems vor, während und/oder nach einer tumorzerstörenden Behandlung oder zur Sen-  
kung des Risikos von Tumorrezidiven und Zweitmalignomen.

25 Beispielhaft für die obigen Verwendungen wird die begleitende Therapie bei der Behandlung von Karzinomen angegeben, bei der die in Beispiel 1 angegebene Zusammensetzung verwendet werden kann. Mit der Zusammensetzung und den daraus herstellbaren Lebensmitteln  
30 wird eine gesunde und vollwertige Ernährung gewährleistet. Dies gilt sowohl für den Zeitraum vor, während als auch in definierten Zeiträumen nach der tumordestruktiven Therapie, z.B. einer Operation, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie. Die durch Übelkeit, verminderte Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Durchfall und Schwitzen

verursachte verminderte Aufnahme von Mikronährstoffen (z.B. Vitamine, Spurenelementen) wird ausgeglichen. Dadurch wird die Toleranz des Patienten gegenüber der Behandlung verbessert, das Ansprechen auf die Therapie erhöht und die Lebensqualität des Patienten verbessert. Die Proteasen senken die Nebenwirkungen der Therapie, das Lycopin zeigt prophylaktische und therapeutische Effekte. Beispielsweise konnte die Senkung der Inzidenz und Aggressivität von Prostatakarzinom festgestellt werden. Insgesamt wird die Wirksamkeit der tumordestruktiven Therapie verbessert.

10 Die Gabe der definierten bilanzierten Mikronährstoffe, wie Vitamin A, Vitamin E, Natriumselenit, Lycopin, Bromelain und Papain, kann in zwei Abschnitte unterteilt werden: einen ersten Abschnitt, der die aktive Behandlungsphase darstellt, mit einer erhöhten Dosis der Zusammensetzung, auf den ein zweiter Abschnitt folgt, in dem im Laufe von 15 4 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht wird. Diese beträgt beispielsweise 50 % der Dosis der aktiven Behandlungsphase.

20 Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der weiter oben beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur Herstellung von Arzneimitteln für die oben angegebenen und sonstige 25 Indikationen.

Im folgenden werden vier Beispiele für erfindungsgemäße Zusammensetzungen und ihre Indikationen angegeben.

Neben den wirksamen Bestandteilen enthalten die Zusammensetzungen übliche Zusatzstoffe bzw. Hilfsstoffe für die Formulierung von Lebensmitteln oder Arzneimitteln; nämlich mikrokristalline Cellulose, 30 Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure. Bei den Mengenangaben handelt es sich um Angaben in Milligramm, bezogen auf eine zu verabreichende Einzeldosis der jeweiligen Zusammensetzung.

**Beispiel 1:** Zusammensetzung für die Ergänzung der Ernährung bei einer tumordestruktiven Behandlung

– Papain .....	50
– Bromelain .....	50
– Lycopin .....	25
– Vitamin-E-acetat .....	72
– Vitamin-A-acetat .....	3
– Natriumselenit .....	0,042
– mikrokristalline Cellulose .....	186
– Talkum .....	10,9
– hochdisperzes Siliciumdioxid .....	3
– Stearinssäure .....	10

5 Die Zusammensetzung wird zur unterstützenden therapeutischen Behandlung bei tumordestruktiven Behandlungen eingesetzt. Die obige Zusammensetzung wird maximal viermal täglich oral in Form von Tab-  
letten verabreicht. Die Verabreichung erfolgt in Form eines Pulvers,  
10 Dragees, einer Tablette oder Filmtablette mit magensaftresistentem Überzug.

**Beispiel 2:** Zusammensetzung zur Behandlung entzündlich-rheu-  
matischer Erkrankungen

– Papain .....	33
– Bromelain .....	34
– Lycopin .....	16
– Vitamin-E-acetat .....	48
– $\beta$ -Carotin .....	5
– Traubenkern-Bioflavonoid .....	33
– Natriumselenit .....	0,028
– mikrokristalline Cellulose .....	207
– Talkum .....	11,0
– hochdisperzes Siliciumdioxid .....	3,0

– Stearinsäure .....	10
----------------------	----

Die Zusammensetzung wird in Form eines Lebensmittels als Pulver, Dragee, Tablette oder Filmtablette mit magensaftresistentem Überzug für die ergänzende bilanzierte Diät zur Behandlung von Erkrankungen im rheumatischen Formenkreises eingesetzt. Sie wird bis zu viermal täglich oral verabreicht.

**Beispiel 3 Zusammensetzung zur Stärkung des Immunsystems**

– Papain .....	33
– Bromelain .....	34
– β-Carotin .....	5
– Zitrus-Bioflavonoid (45 %) .....	33
– L-Arginin HCl .....	16
– β-Glucan .....	9,0
– mikrokristalline Cellulose .....	207
– Talkum .....	11,0
– hochdisperses Siliciumdioxid .....	3,0
– Stearinsäure .....	10

Die Zusammensetzung wird in Form eines Lebensmittels als Pulver, Dragee, Tablette oder Filmtablette mit magensaftresistentem Überzug für die ergänzende bilanzierte Diät zur Stärkung des Immunsystems verabreicht. Sie wird in ein bis vier Dosen pro Tag gegeben, von denen jede der obigen Dosierung entspricht.

**Beispiel 4 Zusammensetzung für die ergänzende bilanzierte Diät zur Stärkung des Immunsystems, zur Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte und zur diätetischen Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.**

– Papain (Papaya-Extrakt) .....	50
– Bromelain (Ananas-Extrakt) .....	50

- Vitamin-E-acetat .....	50
- Buchweizen-Extrakt (Rutin) .....	100
- Zwiebelpulver (Quercetin) .....	50
- L-Arginin HCl .....	25
- Magnesiumoxid .....	50

Die Zusammensetzung wird in Form eines Pulvers, Dragees, einer Tablette oder Filmtablette mit magensaftresistentem Überzug als Lebensmittel für die Stärkung der Immunabwehr verwendet. Sie wird maximal viermal täglich oral verabreicht.

## Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die eine oder mehrere Hydrolasen und ein oder mehrere Antioxidantien, die unter antioxidativ wirkenden Vitaminen, Carotinoiden, selenhaltigen Substanzen, Ubichinonen ausgewählt sind, enthält.
2. Zusammensetzung, die eine oder mehrere Hydrolasen und eine oder mehrere Aminosäuren enthält.
3. Zusammensetzung, die eine oder mehrere Hydrolasen und ein oder mehrere Polysaccharide enthält.
4. Zusammensetzung, die ein oder mehrere Hydrolasen, ein oder mehrere Aminosäuren und ein oder mehrere Polysaccharide enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere Polypheophole, ein oder mehrere Flavonoide und/oder eine oder mehrere flavonoidhaltige Substanzen enthält.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Aminosäuren und/oder ein oder mehrere Polysaccharide enthält.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 3 und 4, die ein oder mehrere Flavonoide und/oder ein oder mehrere flavonoidhaltige Substanzen enthält.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der oder den Hydrolasen um pflanzliche Proteasen und/oder tierische Proteasen handelt.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die pflanzliche(n) Protease(n) unter Bromelain, Bromelain-haltigen Ananasextrakten, Papain, Papain-haltigen Papaya-Extrakten ausgewählt ist/sind und daß die tierische(n) Protease(n) unter Trypsin und Chymotrypsin ausgewählt wird/werden.  
5
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das/die antioxidativ wirkende(n) Vitamin(e) unter Vitamin A, C und E und den Estern von Vitamin A und E ausgewählt wird/werden.  
10
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die antioxidativ wirkende(n) selen-haltige(n) Substanz(en) unter Selenhefe, Alkalimetallseleniten, wie Natriumselenit, Erdalkalimetallselenite, wie Magnesiumselenit, oder Ammoniumselenit, und den entsprechenden Selenaten ausgewählt wird/werden.  
15
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Flavonoide unter Flavonen, Flavonolen, Flavanolen, Isoflavanolen ausgewählt wird/werden.  
20
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, wobei es sich bei den Flavonoiden um Quercetin, Rutin, Hesperetin, Pinocembrin, Taxifolin, Chrysin, Lüteolin, Kämperol, Rhamnetin handelt.  
25
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, wobei die flavonoidhaltige(n) Substanz(en) unter Zwiebelpulver, Buchweizen-Extrakten, Traubenkernflavonoiden und Zitrusflavonoiden ausgewählt ist (sind).  
30
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 5, 6 und 8 bis 14, wobei es sich bei dem Ubichinon um das Coenzym Q10 handelt.

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 5, 6 und 8 bis 15, wobei es sich bei den Carotinoiden um Carotin, Lycopin, Neurosporin, Phytofluen, Phytoen, Xanthophyll, Violaxanthin, Crocetin, Astaxanthin, Capsanthin handelt.
- 5
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure(n) unter L-Arginin und dessen Säureadditionssalzen, Glycin, L-Glutamin und dessen Amiden, L-Methionin ausgewählt wird (werden).
- 10
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 3, 4, 6 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Polysaccharide unter Amylose, Pustulan, Dextran, Amylopektin, Cellulose, Arabanen, Fructanen, Glucanen, wie  $\beta$ -Glucan, Mannanen, Glykogen, Chitin, Pektinen ausgewählt sind.
- 15
19. Zusammensetzung nach Anspruch 1, die Papain, Bromelain, Lycopin, Vitamin-E-acetat, Vitamin-A-acetat und Natriumselenit als wirksame Bestandteile enthält.
- 20
20. Zusammensetzung nach Anspruch 5, die Papain, Bromelain, Lycopin, Vitamin-E-acetat,  $\beta$ -Carotin, Traubenkernflavonoide und Natriumselenit als wirksame Bestandteile enthält.
- 25
21. Zusammensetzung nach Anspruch 5, die Papain, Bromelain, Vitamin-E-acetat, einen Rutin-haltigen Buchweizen-Extrakt, Quercetin-haltiges Zwiebelpulver und L-Arginin als wirksame Bestandteile enthält.
- 30
22. Zusammensetzung nach Anspruch 6, die Papain, Bromelain,  $\beta$ -Carotin, Zitrus-Flavonoide,  $\beta$ -Glucan und L-Arginin als wirksame Bestandteile enthält.

23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 19 bis 22, die enthält: Trypsin oder Chymotrypsin oder Pepsin; Trypsin + Chymotrypsin; Trypsin + Chymotrypsin + Pepsin; Chymotrypsin + Pepsin; Trypsin + Pepsin.
- 5
24. Lebensmittel für die Nahrungsergänzung, insbesondere die ergänzende bilanzierte Diät, zur Stärkung der Immunabwehr bzw. der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung von entzündlichen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen, zur Stärkung des Immunsystems vor, während und/oder nach einer tumorzerstörenden Behandlung oder zur Senkung des Risikos von Tumorrezzidiven und Zweitmalignomen. das eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 enthält oder aus einer derartigen Zusammensetzung besteht.
- 10
- 15
25. Arzneimittel, das eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 enthält oder aus einer derartigen Zusammensetzung besteht, zur Stärkung der Immunabwehr bzw. der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung von entzündlichen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen, zur Stärkung des Immunsystems vor, während und/oder nach einer tumorzerstörenden Behandlung oder zur Senkung des Risikos von Tumorrezzidiven und Zweitmalignomen.
- 20
- 25
26. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 für die Nahrungsergänzung, die diätetische Behandlung, insbesondere für die ergänzende bilanzierte Diät, zur Regulation des Immunsystems in körperlichen und/oder psychischen Belastungssituationen, zur Stärkung der Immunabwehr bzw. der körpereigenen Abwehrkräfte, zur Behandlung von entzündlichen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, zur Stärkung des Immunsystems vor, während und/oder nach einer tumorzerstören-
- 30

den Behandlung oder zur Senkung des Risikos von Tumorrezidi-  
ven und Zweitmalignomen.

27. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche

5 1 bis 23 zur Herstellung des Arzneimittels nach Anspruch 25.